

症例報告

抗ウイルス薬が奏功した CMV感染関連血小板減少症の幼児

川上兼堂, 小形亜也子, 永嶋早織,
齋藤千穂, 鈴木徹臣, 田中文子

済生会横浜市南部病院 小児科・新生児内科

要旨: 健常小児におけるサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の多くは不顕性で自然軽快する。時に難治性の血小板減少症を来すこともあるが、抗ウイルス薬の適応は明確になっていない。症例は生来健康な1歳男児。免疫性血小板減少症として免疫グロブリン大量療法・プレドニゾロンで治療したが2週間以上血小板数0.5万/ μ L以下の低値が遷延し、出血症状が持続した。CMV抗原陽性と判明し症候性CMV感染症としてガンシクロビルを投与したところ血小板数の増加を認めた。免疫能の検査では異常を認めなかった。健常児であっても症候性CMV感染症を来すことがある。治療抵抗性のCMV関連血小板減少症では抗ウイルス薬の投与を検討すべきである。

Key words: 小児 (child), サイトメガロウイルス (cytomegalovirus),
血小板減少症 (thrombocytopenia), ガンシクロビル (ganciclovir)

はじめに

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) 感染症は、臨床的には先天性感染症や免疫不全者における日和見感染症として問題となることがほとんどであり¹⁾、症候性の場合には病勢コントロールに抗ウイルス薬を要する。一方、健常児においてはその多くが不顕性に経過し、自然に軽快する。時に重篤な血小板減少を引き起こすこともあるが抗ウイルス薬の適応は明確になっていない²⁾。

今回、免疫グロブリン大量療法 (Intravenous Immunoglobulin: IVIg) とプレドニゾロン (prednisolone: PSL) 投与に不応のCMV感染関連血小板減少症に対し、抗ウイルス薬を投与し効果的であった健常児を経験したので報告する。

症例

症例: 1歳3ヶ月男児

主訴: 紫斑, 血便, 血性嘔吐

現病歴: 2日前から下痢を認め、四肢と眼瞼、体幹に紫斑が広がったため、近医を受診した。血小板数0.1万/ μ Lと低値であったが、その他の血球に異常を認めず、免疫性血小板減少症 (Immune thrombocytopenic purpura: ITP) 疑いとして即日入院した。第1病日と第3病日に1g/kgずつIVIgが行われたが、血小板数0.1万/ μ Lと低値が持続した。その後、血便や血性嘔吐、血性の流涙も認められたため、治療不応として第5病日に加療目的に当院へ転院した。

既往歴: 入院1ヶ月前に急性中耳炎に罹患あり、これまで免疫不全の指摘なし、難聴なし、アトピー性皮膚炎なし、その他特記事項なし

内服歴: 常用薬なし

周産期歴: 在胎38週3日, 2205g, 特に問題なく出生した。新生児聴覚スクリーニング正常。

生活歴: 生後9ヶ月から保育園に通園

家族歴: 易出血性の家族歴なし

予防接種歴: 年齢相応に接種済み, 1歳0ヶ月時にMRと水痘の接種あり, 入院1ヶ月前にHib, PCV13, DPT-

表1 入院時検査所見

【血算】1		【生化学】			【骨髓検査】		
WBC	8.5×10 ³ /μL	Glu	88 mg/dL	CRP	0.14 mg/dL	有核細胞数	6.7×10 ⁴ /μL
Neu	26 %	TP	8.3 g/dL	IgG	848 mg/dL	巨核細胞数	140.6 /μL
Mon	10 %	Alb	4.1 g/dL	IgA	38 mg/dL	芽球	0 %
Mye	2 %	T.Bil	0.7 mg/dL	IgM	100 mg/dL		
Lym	62 %	D.Bil	0.2 mg/dL	抗核抗体	<40 倍	【便検査】	
At-Lym	0 %	AST	54 U/L	CH-50	52 U/mL	H.pylori抗原	陰性
RBC	4.28×10 ⁶ /μL	ALT	20 U/L	C3	142 mg/dL		
Hb	11.2 g/dL	LD	448 U/L	C4	38.9 mg/dL		
Plt	0.1×10 ⁴ /μL	CK	60 U/L	パルボウイルスB19 IgM	陰性		
IPF	9.8 %	UA	4.5 mg/dL				
		BUN	11 mg/dL	【凝固系】			
		Cre	0.22 mg/dL	PT-INR	0.97		
		Na	138 mEq/L	APTT	36 sec		
		K	4.3 mEq/L	FIB	270 mg/dL		
		Cl	108 mEq/L	FDP	2.7 μg/mL		
				D-dimer	1.2 μg/mL		

IPVの接種あり

身体所見：活気良好。体温 36.2℃，心拍120/分，呼吸数 24回/分，SpO₂ 97%（大気下）。眼瞼結膜貧血なし，鼻出血なし，咽頭発赤なし，硬口蓋に粘膜下出血あり，頸部リンパ節腫脹なし，肺音清で左右差なし，心音整で心雑音なし，肝脾腫なし，腹部平坦軟，圧痛なし，四肢末梢冷感なし，皮膚ツルゴール低下なし，顔面と体幹，四肢全体に大小様々な出血斑が散在，肛門に裂肛なし。

検査所見（表1）：当院入院時も血小板数 0.1万/μLと著明な低値であったが，その他異常所見は認めなかった。骨髓検査では有核細胞数 6.7万/μLと軽度低形成性骨髓で形態異常はなく，芽球や血球貪食像は認めなかった。血小板付着の乏しい巨核細胞の増加を認めた。

入院後経過（図）：臨床経過および骨髓所見から ITP と診断した。当院入院翌日（第6病日）より PSL 2 mg/kg/day を投与開始した。しかし効果は乏しく，第13病日に3回目のIVIgを併用したが，血小板数の増加は認められなかった。血液検査で異型リンパ球の出現が複数回認められたことや，第16病日の検査でCMV抗原血症が判明したことから，CMV感染そのものが血小板減少に影響を与えている可能性が考えられた。第19病日よりガンシクロビル（ganciclovir：GCV）5 mg/kg/回 1日2回投与を初期量として開始した。その後血小板数が増加し，第22病日には血小板数 2.2万/μLとなり，第26病日には血小板数 7.1万/μLとなり，同日CMV抗原血症も陰性化した。血小板数は増加したまま安定していたため，第33病日からGCVをバルガンシクロビル（valganciclovir：VGCV）300mg/回 {7×体表面積（m²）×eGFR（mL/min/1.73m²）} 1日2回の内服に切り替え，退院した。

抗ウイルス薬は，GCVを14日間，VGCVを15日間使用した。

PSLは第26病日から1.5mg/kg/day，第40病日から1.0mg/kg/dayに減量し，その後緩徐に漸減し第112病日に終了した。

症候性のCMV感染症を来したことから免疫機能のスクリーニングを行ったが免疫能は正常であった。また治療不応性の血小板減少症であったことからWASP解析を行ったが，WASP蛋白の発現も正常であった（表2）。

考 察

ITPは小児の血小板減少症の最も多い原因である。血小板減少を認め，他の血球異常を伴わず，身体所見や臨床経過がITPとして矛盾がなければ骨髓検査を行わずにIVIgなどの治療を開始することも一般的である。しかしIVIg不応のITPでは，先天性血小板減少症や免疫不全症などの疾患を鑑別する必要がある³⁾。

今回の症例は1歳とITPの好発年齢であったが，IVIgとステロイド治療に不応であり，免疫不全症を背景に持つ可能性が考えられた。免疫学的検査では免疫能は正常であり，またWASP蛋白の発現も正常に認められたため，積極的に免疫不全症を疑わなかった。異型リンパ球の出現などから第16病日にCMV感染の検索を行ったところCMV抗原血症が陽性と判明し，CMV感染が遷延する血小板減少に寄与していると考えられた。

健常児での後天性CMV感染症は多くは不顕性に経過し，気づかれないことも多い¹⁾。その一方で，伝染性単核症や肝炎，血小板減少症が臨床上問題となることがあるがその報告は限られる。

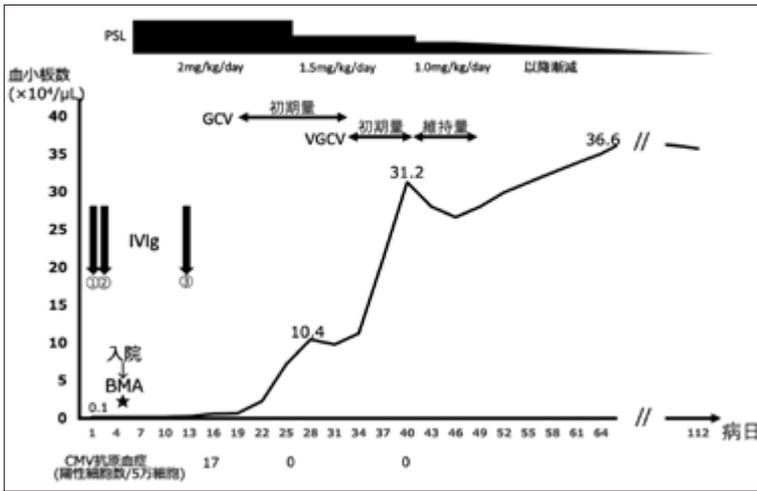


図 経過

GCV, ganciclovir; VGCV, valganciclovir; PSL, prednisolone; BMA, bone marrow aspiration; IVIg, intravenous immunoglobulin

CMV 感染が血小板減少を来す直接的な機序として、CMV 感染巨核球ないしその前駆細胞は成熟障害が起こること⁴⁾や、造血抑制性サイトカインを産生すること⁵⁾が言われている。そのため抗ウイルス薬による CMV 感染細胞の排除は、血小板数を増やす直接的な治療と言える。

CMV 感染関連血小板減少症は、巨核球障害によって引き起こされる CMV-induced thrombocytopenia と、CMV 感染の数週間後に免疫応答が生じ引き起こされる CMV-related ITP に分けられるが、実臨床の中での両者の区別は困難であり両者が混在していることもある⁶⁾。小児の CMV 関連血小板減少症 29 例を 2 つに分けその臨床経過を比較した報告では、CMV related ITP の 6 症例はいずれも抗ウイルス薬が投与されずに血小板数の増加を認めたのに対し、CMV-induced thrombocytopenia の症例では 8/23 例で血小板数増加のために抗ウイルス薬が投与されていた²⁾。CMV 感染そのものの要素が強い時には抗ウイルス薬が有効な症例があると言える。

CMV 感染があっても、抗ウイルス薬の投与なしに血小板数が回復している症例も報告されている^{2,7)}。本症例は一般的な ITP に対する治療を開始して 2 週間以上血小板数が 0.5 万/μL 以下であった。GCV 投与後にはじめて血小板数が上昇したため抗ウイルス薬による CMV 感染細胞の排除による結果と考えられた。しかし単に自然回復するあるいは PSL の効果が現れる時期に重なっただけかもしれない。ITP に対する PSL の効果は、開始後 1-2 週間以内に現れることが多いが、効果の出現が遅い症例もある。本症例が後者である可能性も否定できず、PSL の漸減を慎重に行った。小児免疫性血小板減少症ガイドラインにも頭部外傷リスクの高い乳幼児では出血症状を問わず積極的に血小板数を上げる治療を考慮して良いと記載がある³⁾。本症例もつかまり立ちや歩行がまだ安定しないため、頻りに転倒しベッド柵へ頭部を打ちつけていた。

表 2 免疫学的検査所見

静脈血液ガス	
Tcell	62.3 %
Bcell	11.5 %
CD4	30.1 %
CD8	29.7 %
CD4/CD8比	1.01
NK cell活性	62.5 %
WASP蛋白(FCM)発現	HCと同等
	HC:Healthy control

CMV 感染が証明された時点で血小板数の増加が得られていなかったため、PSL の効果を待ち続けるのではなく、追加治療として抗ウイルス薬の投与が適切であったと考えられた。

今回、抗ウイルス薬の投与で軽快した CMV 感染関連血小板減少症の幼児例を経験した。治療抵抗性の血小板減少症では、健常児であっても CMV 感染症の影響も考慮し、抗ウイルス薬の投与も検討すべきである。

ご家族から発表・論文掲載に際しての承諾を得た。

WASP 解析と免疫機能の精査をして頂きました。横浜市立大学発生成育小児医療学教室村瀬絢子先生に御礼申し上げます。

利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 森内浩幸：サイトメガロウイルス感染症。臨牀と研究, **95**: 381-385, 2018.
- 2) Jin MJ, Kim Y, Choi EM, et al.: Clinical characteristics and treatment courses for cytomegalovirus-associated thrombocytopenia in immunocompetent children after neonatal period. *Blood Res*, **53**: 110-116, 2018.
- 3) 石黒 精, 森 麻希子, 宮川義隆, 他：日本小児血液・がん学会 2022 年小児免疫性血小板減少症診療ガイドライン。日小児血がん会誌, **59**: 50-57, 2022.
- 4) Crapnell K, Zanjani ED, Chaudhuri A, Ascensao JL, St Jeor S, Maciejewski JP: In vitro infection of megakaryocytes and their precursors by human cytomegalovirus. *Blood*, **95**: 487-493, 2000.
- 5) Miyahara M, Shimamoto Y, Yamada H, Shibata K, Matsuzaki M, Ono K: Cytomegalovirus-associated myelodysplasia and thrombocytopenia in an

- immunocompetent adult. *Ann Hematol*, **74**: 99 – 101, 1997.
- 6) Uemura S, Mori T, Nino N, et al.: An infant with refractory cytomegalovirus-induced thrombocytopenia. *Clin Case Rep*, **8**: 75 – 78, 2019.
- 7) Nishio Y, Kawano Y, Kawada J, Ito Y, Hara S: A case of refractory cytomegalovirus-related thrombocytopenia that achieved complete remission without antiviral therapy. *J Infect Chemother*, **24**: 995 – 997, 2018.

Abstract

CYTOMEGALOVIRUS-ASSOCIATED THROMBOCYTOPENIA WITH SIGNIFICANT RESPONSE TO ANTIVIRAL THERAPY IN AN IMMUNOCOMPETENT INFANT

Kento KAWAKAMI, Ayako OGATA, Saori NAGASHIMA,
Chiho SAITO, Testuomi SUZUKI, Fumiko TANAKA

Department of Pediatrics and Neonatology, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital

In healthy children, most case of cytomegalovirus (CMV) infection are asymptomatic and self-limited. Refractory thrombocytopenia may occasionally occur, but the indications for antiviral therapy are not clear. Our patient was a healthy 1-year-old boy who was treated with intravenous immunoglobulin and prednisolone for immune thrombocytopenic purpura, but his platelet count remained low for more than 2 weeks, and bleeding symptoms persisted. The patient tested positive for CMV antigenemia and was treated with ganciclovir for symptomatic CMV infection. Immunological examinations showed no abnormalities. Symptomatic CMV infections can occur even in healthy children. Antiviral therapy should be considered in patients with refractory CMV-associated thrombocytopenia.